

2-Piperazinyl-quinoline derivs.

Patent number: NL7904723
Publication date: 1980-12-22
Inventor:
Applicant: DUPHAR INT RES
Classification:
- International: C07D401/04; A61K31/50
- european: C07D215/38B, C07D215/18, C07D215/22B
Application number: NL19790004723 19790618
Priority number(s): NL19790004723 19790618

Abstract of NL7904723

5-R1-6-R2-2-(1-piperazinyl)-quinolines of formula (I) and their acid-addn. salts are new, (where R1 is H or halogen and R2 is halogen, nitro, CF3 or CN). Specifically claimed are (I) where R1/R2 are H/CF3, H/NO2, H/Cl, H/Br, Cl/Cl, H/CN and F/CF3 respectively. (I) may be prepd. by reacting the corresp. substd. quinoline deriv. and morpholiny. (I) are antidepressants with higher serotonin-potentiating activity than quipazine (I; R1 and R2 are H) and 6-methoxyquipazine and lower toxicity than the latter.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 7904723

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Farmacologisch werkzame 2-(1-piperaziny)-chinolinederivaten.**
⑤1 **Int.CI⁸: C07D401/04, A61K31/50.**
⑦1 **Aanvrager: Duphar International Research B.V. te Weesp.**
⑦4 **Gem.: Drs. E.J. Mebius c.s.
Octrooibureau ZOAN B.V.
Apollolaan 151
1077 AR Amsterdam.**

②1 **Aanvraag Nr. 7904723.**

②2 **Ingediend 18 juni 1979.**

③2 **--**

③3 **--**

③1 **--**

②3 **--**

⑥1 **--**

⑥2 **--**

④3 **Ter inzage gelegd 22 december 1980.**

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

DIR 0303

DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V. te Weesp.

Farmacologisch werkzame 2-(1-piperaziny1)-chinolinederivaten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 2-(1-p^{ip}eraziny1)-chinolinederivaten met interessante farmacologische eigenschappen, op de bereiding van deze verbindingen en op farmaceutische preparaten die tenminste één van deze verbindingen als werkzame stof bevatten.

Uit het Duitse Offenlegungsschrift 2.006.638 is bekend dat de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin R een waterstofatoom of methylgroep voorstelt, een antidepressieve werking hebben. De verbinding waarin R waterstof is, is bekend onder de naam quipazine. De farmacologie van deze verbinding is uitvoerig onderzocht. Verondersteld wordt dat de antidepressieve werking van quipazine berust op een centrale serotonine-agonistische werking of op een noradrenaline potentiërende werking. Bekend is echter ook dat quipazine vele farmacologische eigenschappen bezit waaronder ongewenste. Zo veroorzaakt het braken en heeft het remmende werking op de eetlust.

Verder is uit het Britse octrooischrift 1.214.264 de verbinding met formule 2 van het formuleblad bekend. Evenals aan quipazine zelf wordt ook aan dit 6-methoxy-derivaat een antidepressieve werking toegekend. Deze werking zou berusten op een noradrenaline potentiërende werking. Een nadeel van deze verbinding is de vrij hoge toxiciteit.

7904723

Verrassenderwijze werd nu gevonden dat de verbindingen met de algemene formule 3 van het formuleblad, waarin R_1 een waterstof- of halogeenatoom en R_2 een halogeenatoom, nitro-, trifluormethyl-, of cyaangroep voorstellen, en de zouten daarvan een antidepressieve werking bezitten welke op een sterke tot zeer sterke, selectieve serotonine potentiërende werking berust. De selectiviteit van de werking blijkt uit het feit dat deze nieuwe verbindingen serotonine sterker potentiëren dan noradrenaline.

De serotonine potentiërende werking van de verbindingen volgens de uitvinding en van de bekende verbindingen quipazine en 6-methoxyquipazine werd in vivo bepaald in de 5-hydroxytryptofaan-test. Hiertoe werden de te testen verbindingen in een reeks doseringen oraal toegediend aan individueel gehuisveste mannelijke albino muizen (5 muizen per dosering) 1 uur voor intraperitoneale toediening van 150 mg/kg lichaamsgewicht dl-5-hydroxytryptofaan (5-HTP). Dertig minuten na deze drempeldosering 5-HTP werden de muizen individueel geobserveerd en werden de volgende parameters gescoord:

	<u>parameter</u>	<u>score</u>
20	stereotype schudden van de kop	0-4
	spreiding van de achterpoten	0-2
	tremor	0-4
	vluchttendens	0-1
	lordosis	0-2
25	clonisch trappelen van de voorpoten	0-2

Uit de verkregen uitkomsten werden de in de onderstaande tabel genoemde ED_{50} -waarden berekend.

TABEL

R_1	R_2	ED_{50}
H	CF_3	4
H	NO_2	1,5
H	Cl	7
H	Br	2
Cl	Cl	3
F	CF_3	4

7904723

(vervolg tabel)

R_1	R_2	ED ₅₀
H	CN	<4,6
H	H	>100
H	OCH ₃	24

5 Uit de in de tabel vermelde ED₅₀-waarden
blijkt dat de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding sero-
tonine veel sterker potentiëren dan de structureel verwante
bekende verbindingen quipazine en het 6-methoxyderivaat daarvan.
Verder is gebleken dat de verbindingen volgens de uitvinding
10 noradrenaline niet of nauwelijks potentiëren. Dit werd vastge-
steld met behulp van de zogenaamde tetrabenazine test waarbij
aan vijf mannelijke albino muizen een hoeveelheid van de te
onderzoeken verbinding oraal werd toegediend. Na 45 minuten
werden de dieren subcutaan ingespoten met 80 mg/kg tetrabenazine.
15 Weer 45 minuten later werd de mate van ptosis bepaald en verge-
leken met de ptosis van dieren die alleen tetrabenazine hadden
ontvangen.

Bovendien hebben de nieuwe verbindingen niet de van quipazine bekende ongewenste bijwerkingen; ook de van quipazine bekende centrale serotonine-agonistische werking is afwezig bij de nieuwe verbindingen. In vergelijking met het bekende 6-methoxyquipazine zijn de nieuwe verbindingen bovendien veel minder toxisch.

Op grond van dit farmacologisch werkingspa-
troon en ~~het~~ ontbreken van ongewenste bijwerkingen zijn de ver-
bindingen uitermate geschikt voor de behandeling van psychische
stoornissen bij de mens. Ze kunnen bij voorbeeld worden toege-
past bij de behandeling van depressieve patiënten. Een ander
belangrijk toepassingsgebied vormt de profylaxe en/of de behan-
deling van migraine.

De hoeveelheid, frequentie en wijze van toediening kunnen van geval tot geval verschillen en hangt uiteraard mede af van de aard en de ernst van de te behandelen stoornis. In het algemeen is een dosering van 1-500 mg en bij voorkeur van 10-150 mg per dag geschikt.

7904723

De werkzame verbindingen volgens de uitvinding kunnen volgens op zichzelf bekende technieken worden verwerkt tot preparaten zoals pillen, tabletten, dragees, capsules, poeders, injectievloeistoffen en dergelijke, onder toepassing van de gebruikelijke hulpstoffen zoals vaste of vloeibare dragersstoffen.

Als voorbeelden van farmaceutisch aanvaardbare zuren waarmee de verbindingen volgens de uitvinding zouten vormen, kunnen genoemd worden: zoutzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, maleinezuur, fumaarzuur, citroenzuur, wijnsteen zuur, methaansulfonzuur en dergelijke.

De verbindingen met formule 3 van het formuleblad en hun zouten kunnen op voor de synthese van analoge verbindingen geschikte methoden worden bereid. De uitvinding heeft derhalve ook betrekking op de bereiding van de nieuwe verbindingen en hun zouten.

De verbindingen met de algemene formule 3 waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben kunnen bij voorbeeld verkregen worden door een verbinding met formule 4, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben en X een geschikte vertrekkende groep is zoals chloor, broom, tosyl, alkoxy, aralkoxy of trimethylsilyloxy te laten reageren met piperazine. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd met 1-4 ml piperazine per mol gesubstitueerd chinoline. De reactie kan zowel zonder oplosmiddel als in een inert oplosmiddel, zoals alifatische en aromatische koolwaterstoffen, gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld chloorbenzeen), alkoholen, fenolen, ethers, dimethylformamide, dimethylsulfoxyde worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen kamertemperatuur en 200°C , bij voorkeur $50-150^{\circ}\text{C}$. Afhankelijk van de reactieomstandigheden en de reactiecomponenten verloopt de reactie gewoonlijk in 1-24 uren (A. Weissberger en E.C. Taylor, The Chemistry of Heterocyclic compounds, vol. 32: G. Jones: Quinolines (1977), blz. 547).

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook verkregen worden door in een verbinding met formule 5, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben en R' bij voorbeeld de groep $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$ of $-\text{CHO}$ en dergelijke voorstelt, de groep R' te vervangen door waterstof door middel van reactie met zuren zoals zoutzuur of zwavelzuur en dergelijke in water of alkoholen als oplosmiddel, of met behulp van basen

7904723

zoals NaOH of KOH in water of alkoholen. In het algemeen wordt de reactie uitgevoerd bij een temperatuur tussen 0°C en het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel gedurende een reactietijd welke kan variëren van enkele minuten tot 48 uren.

5 Wanneer R' de benzylgroep is kan deze vervangen worden door waterstof door te hydreren in aanwezigheid van een geschikte katalysator zoals bijvoorbeeld palladium.

10 Verder kunnen de verbindingen met formule 3 waarin R₁ en R₂ de bovengenoemde betekenis hebben bereid worden door een overeenkomstig gesubstitueerd 2-(1H)-chinolon met formule 6 te mengen met piperazine (in het algemeen 1-4 mol per mol) en bij voorbeeld fosforpentoxyde of polyfosforzuur, en dit mengsel gedurende 0,5-12 uren te verwarmen op 200-300°C. Men kan ook eerst piperazine laten reageren met een geschikte fosforverbinding
15 en vervolgens het gesubstitueerd 2-(1H)- chinolon met formule 6 toevoegen.

20 Volgens een andere variant van deze bereidingswijze kan men een fosforamide van piperazine, bij voorbeeld een fosforamide met formule 7 of 8, op boven beschreven wijze laten reageren met een gesubstitueerd 2-(1H)-chinolon met formule 6.

25 Reacties van dit type worden uitgevoerd zonder oplosmiddel of in een inert oplosmiddel met een voldoende hoog kookpunt, bij voorbeeld difenylether (E.B. Pedersen en D. Calsen, *Synthesis*, 1978, blz. 844).

30 Verbindingen met formule 3 waarin R₁ een halogeenatoom of R₂ een halogeenatoom of cyaangroep is kunnen ook verkregen worden door een verbinding met formule 9 op op zichzelf bekende wijze in het overeenkomstige diazoniumzout om te zetten en hieruit met behulp van de Sandmeyerreactie het gewenste eindproduct met formule 3 te bereiden (Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie* V/3, 846; V/4, 437 en VIII, 311).

35 De verbindingen met formule 3, waarin R₁ een waterstof- of halogeenatoom is en R₂ een halogeenatoom of trifluormethylgroep voorstelt, kunnen ook verkregen worden door een verbinding met formule 10, waarin R₁ en R₂ de bovengenoemde betekenis hebben en tenminste één van de symbolen A, B, D en E de groep C = O voorstelt en de overige de groep CH₂, met behulp van een geschikt reductiemiddel, bijvoorbeeld lithiumaluminiumhydride,
40 te reduceren tot de overeenkomstig gesubstitueerde verbinding met

7904723

formule 3.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende uitvoeringsvoorbeelden.

VOORBEELD I

6-Chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

5 Een mengsel van 3,96 g (20 mmol) 2,6-dichloorchinoline, 4,3 g (50 mmol) piperazine en 3 ml xyleen werd onder roeren verwarmd tot 130°C. Na 1 uur verwarmen op deze temperatuur werd het reactiemengsel onder verminderde druk drooggedampt. Het residu werd opgeroerd met 100 ml 1N zoutzuur en vervolgens werd een kleine
10 hoeveelheid onoplosbare stof afgefiltreerd. Het filtraat werd alkalisch gemaakt door toevoegen van 75 ml 2N natronloog. Het gevormde neerslag werd afgezogen, gewassen met water en onder verminderde druk bij 50°C gedroogd. De verkregen stof werd opgelost in 25 ml kokende isopropylalkohol. Aan deze hete oplossing
15 werd toegevoegd een kokende oplossing van 2,2 g maleïnezuur in 20 ml isopropylalkohol. Het mengsel werd gekoeld tot 0°C en na 20 uren staan bij deze temperatuur, werden de kristallen afgezogen en gewassen met isopropylalkohol. Het op deze wijze verkregen 6-chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat smolt bij
20 165-166°C onder gasontwikkeling.

VOORBEELD II

6-Nitro-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

Een mengsel van 4,17 g (20 mmol) 2-chloor-6-nitro-chinoline, 4,3 g (50 mmol) piperazine en 8 ml xyleen werd onder roeren
25 verwarmd tot 130°C. Na 1 uur verwarmen op deze temperatuur werd het reactiemengsel onder verminderde druk drooggedampt. Het residu werd opgeroerd met 100 ml 1N zoutzuur en vervolgens werd een kleine hoeveelheid onoplosbare stof afgefiltreerd. Het filtraat werd alkalisch gemaakt door toevoegen van 75 ml 2N natronloog. Het gevormde neerslag werd afgezogen, gewassen met water
30 en onder verminderde druk bij 50°C gedroogd. De verkregen stof werd opgekookt met 300 ml methanol en een kleine hoeveelheid onopgeloste vlokkege stof werd heet afgefiltreerd. Aan het filtraat werd een oplossing van 2,0 g maleïnezuur in 25 ml methanol toegevoegd. Het mengsel werd gekoeld tot
35 0°C en na 20 uren staan bij deze temperatuur afgezogen, gewassen met methanol en gedroogd. Het verkregen maleaat van 6-nitro-2-(1-piperaziny1)-chinoline smolt bij 186°C onder gasontwikkeling.

7904723

VOORBEELD III

5,6-Dichloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

a) Mengsel van 5,6- en 6,7-dichloor-2(1H)-chinolinon.

87,6 g (0,3 mmol) kaneelzuur-(3,4-dichlooranilide) werd goed gemengd met 120,2 g (0,9 mmol) gepoederd, watervrij aluminiumchloride. Het mengsel werd plaatselijk verhit met een heteluchtföhn, waarop de reactie startte. Nadat de warmteontwikkeling verminderde werd het mengsel onder roeren nog 1 uur op 100°C verwarmd. Vervolgens werd het nog warme mengsel uitgegoten op 2 kg ijs. Het gevormde neerslag werd afgezogen. Het nog vochtige product werd opgelost in 1600 ml kokend azijnzuur. Door afkoelen tot kamertemperatuur kristalliseerde een mengsel van 5,6- en 6,7-dichloor-2(1H)-chinolinon uit. Dit werd na 20 uren staan bij kamertemperatuur afgezogen, gewassen met azijnzuur en gedroogd. Het product smolt tussen 250 en 270°C.

b) 2,5,6-Trichloorchinoline

21,4 g (0,1 mmol) van een mengsel van 5,6- en 6,7-dichloor-2(1H)-chinolinon, verkregen volgens voorbeeld III a), werd gemengd met 25 ml fosforoxychloride. Dit mengsel werd onder roeren en terugvloeiakoeling tot koken verwarmd en hierna nog 30 minuten gekookt. Vervolgens werd het mengsel gekoeld en op ijs uitgegoten. De verkregen suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan. Het extract werd gewassen met water, gedroogd op MgSO₄ en vervolgens drooggedampt onder verminderde druk. Het residu bestond uit een mengsel van 2,5,6- en 2,6,7-trichloorchinoline en kon gescheiden worden door chromatografie over een kolom silicagel. Als elutiemiddel werd een mengsel van toluen en dichloormethaan (2:1) gebruikt. Het verkregen 2,5,6-trichloorchinoline smolt, na kristallisatie uit ethanol, bij 144-145°C.

c) 5,6-Dichloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

2,33 g 2,5,6-trichloorchinoline, verkregen volgens voorbeeld III b), werd gemengd met 2,2 g piperazine en 3 ml xyleen en vervolgens behandeld volgens de in voorbeeld I beschreven werkwijze.

Het verkregen maleaat van 5,6-dichloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline smolt bij 188-189°C onder gasontwikkeling.

7904723

VOORBEELD IV

6-Broom-2-(1-piperaziny1)-chinoline hydrochloride

Een mengsel van 4,0 g 6-broom-2-chloorchinoline, 4,0 g piperazine en 4 ml xyleen werd op analoge wijze behandeld als is beschreven in voorbeeld I. De verkregen vrije base werd opgelost in 100 ml absolute ethanol. Hieraan werd 7,5 ml 2N ethanolisch zoutzuur toegevoegd. Na 20 uren staan bij 0°C werden de kristallen afgezogen, gewassen met absolute ethanol en onder verminderde druk bij 70°C gedroogd. Het verkregen 6-broom-2-(1-piperaziny1)-chinoline hydrochloride smolt bij 285-187°C onder ontleding.

VOORBEELD V

6-Cyaan-2-(1-piperaziny1)-chinoline hydrochloride

Een mengsel van 1,3 g 2-chloor-6-cyaanchinoline (smeltpunt 207-208°C), 2 g piperazine en 2 ml xyleen werd op analoge wijze behandeld als is beschreven in voorbeeld I.

De verkregen vrije base werd omgezet in het HCl-zout zoals is beschreven in voorbeeld IV. Het smeltpunt van het verkregen 6-cyaan-2-(1-piperaziny1)-chinoline hydrochloride was 301-303°C onder ontleding.

VOORBEELD VI

6-Trifluormethyl-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

a) 2-Chloor-6-trifluormethyl-chinoline

15,4 g 6-trifluormethyl-chinoline werd opgelost in 30 ml benzeen en onder roeren verwarmd tot 60°C. Bij deze temperatuur werd 10,3 g dimethylsulfaat toegedruppeld, waarna nog 1 uur op 60°C verwarmd werd. Het mengsel werd gekoeld en geëxtraheerd met 50 ml water. Dit waterextract werd gewassen met ether, en vervolgens onder roeren toegedruppeld aan een op 60°C verwarmde oplossing van 28 g natriumhydroxide en 102,6 g kaliumhexacyanoferraat (III) in 240 ml water. Nadat alles was toegedruppeld werd nog 1 uur bij 60°C geroerd en hierna gekoeld tot 0°C. Het gevormde neerslag werd afgezogen, gewassen met water en gedroogd. Dit ruwe product werd opgelost in 100ml o-dichloorbenzeen. Hieraan werd toegevoegd 21,8 g 2,2,2-trichloor-2,2-dihydro-1,3,2-benzodioxafosfol. Het mengsel werd onder roeren verwarmd tot 140°C en gedurende 1 uur op deze temperatuur gehouden. Hierna werd o-dichloorbenzeen onder verminderde druk afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in dichloormethaan en gewassen met water, 5% natriumbicarbonaat-

7904723

oplossing en water, gedroogd op magnesiumsulfaat en drooggedampt. Het residu werd gezuiverd door chromatografie over silicagel, waarbij dichloormethaan als elutiemiddel gebruikt werd. Het verkregen 2-chloor-6-trifluormethylchinoline smolt bij 88,5-89°C.

b) 6-Trifluormethyl-2-(1-piperaziny)chinoline maleaat

Een mengsel van 1,6 g 2-chloor-6-trifluormethylchinoline, 1,5 g piperazine en 3 ml xyleen werd op analoge wijze behandeld als is beschreven in voorbeeld I. Het verkregen maleaat van 6-trifluormethyl-2-(1-piperaziny)-chinoline smolt bij 159,5-161°C onder gasontwikkeling.

VOORBEELD VII

6-Chloor-2-(1-piperaziny)-chinoline-dihydrochloride

10 g Polyfosforzuur werd onder roeren verwarmd. Bij een temperatuur tussen 100 en 200°C werd hieraan langzaam 2,6 g (30mmol) piperazine toegevoegd. Aan de verkregen oplossing werd vervolgens 1,8 g (10 mmol) 6-chloor-2(1H)-chinolinon toegevoegd. Het mengsel werd verder verwarmd en 1 uur geroerd bij een temperatuur tussen 235 en 240°C. Het mengsel werd gekoeld en ontleed met 200 ml 2N NaOH. Vervolgens werd geëxtraheerd met dichloormethaan. Het extract werd gewassen met water, gedroogd op magnesiumsulfaat en drooggedampt. Het residu werd opgelost in 10 ml ethanol. Hieraan werd 5 ml 2N ethanolisch zoutzuur toegevoegd, waarna onder verminderde druk werd drooggedampt. Het residu werd opgekookt met 20 ml absolute ethanol. Aan de kokende suspensie werd 3 ml water toegevoegd. Vervolgens werd tot 0°C gekoeld. Na 16 uren staan bij deze temperatuur werden de gevormde kristallen afgezogen, gewassen met absolute ethanol en gedroogd. Verkregen werd 6-chloor-2-(1-piperaziny)-chinoline-dihydrochloride, dat bij 283°C, onder ontleding, smolt.

VOORBEELD VIII

6-Chloor-2-(1-piperaziny)-chinoline-dihydrochloride

1,0 g Amino-2-(1-piperaziny)-chinoline trihydrochloride (smeltpunt 290°C) werd opgelost in 10 ml 2N zoutzuur. Onder koelen met ijs en roeren werd hieraan toegedruppeld een oplossing van 0,21 g natriumtrië in 2 ml water, waarbij ervoor gezorgd werd dat de temperatuur tussen 0 en 5°C bleef.

0,3 g Koper-(I)-chloride werd opgelost in 5 ml geconcentreerd zoutzuur. Hieraan werd 5 ml water toegevoegd, waarna de oplossing tot 80°C werd verwarmd. Bij deze temperatuur werd de gemaakte di-

7904723

azoniumchlorideoplossing in 5 minuten toegedruppeld, waarna nog 5 minuten werd geroerd bij 80°C. Het reactiemengsel werd gekoeld tot kamertemperatuur en alkalisch gemaakt met 2N NaOH. De suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan. Dit extract werd met water gewassen, gedroogd op magnesiumsulfaat en drooggedampt. Het residu werd opgelost in 10 ml ethanol, waaraan 5 ml 2N ethanolisch zoutzuur werd toegevoegd, waarna onder verminderde druk werd drooggedampt. Het residu werd opgekookt met 20 ml absolute ethanol. Aan de kokende suspensie werd 3 ml water toegevoegd. De verkregen heldere oplossing werd tot 0°C afgekoeld, waarop 6-chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline-dihydrochloride uitkristalliseerde. De kristallen werden afgezogen en smolten bij 283°C onder ontleding.

VOORBEELD IX

6-Chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline dihydrochloride

Een mengsel van 1,0 g 6-chloor-2-(4-formyl-1-piperaziny1)-chinoline (smeltpunt 112-113°C), 5 ml geconcentreerd zoutzuur en 5 ml water werd 30 minuten op 100°C verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens onder verminderde druk drooggedampt. Aan het residu werd 25 ml absolute ethanol toegevoegd. Dit mengsel werd tot het kookpunt verwarmd. Aan de verkregen kokende suspensie werd 5 ml water toegevoegd. Uit de op deze wijze verkregen heldere oplossing kristalliseerde na afkoelen tot 0°C 6-chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline dihydrochloride. Deze kristallen werden afgezogen en gedroogd. Smeltpunt 283°C onder ontleding.

VOORBEELD X

6-Chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat

0,27 g (7,16 mmol) Lithiumaluminiumhydride werd gesuspendeerd in 50 ml absolute ether. Onder roeren werd 1 g (3,82 mmol) 6-chloor-2-[1-(3-ketopiperaziny1)]-chinoline (smeltpunt 208°C) toegevoegd. Na een nacht roeren bij kamertemperatuur werd aan het reactiemengsel achtereenvolgens 0,27 ml water, 0,54 ml 2N natronloog en 0,54 ml water toegevoegd. Het gevormde neerslag werd afgezogen en nagewassen met ether. Het filtraat werd drooggedampt onder verminderde druk. Aan het residu werd 20 ml water en 10 ml van een 5% natriumbicarbonaat oplossing toegevoegd.

De verkregen suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan. Het extract werd gewassen met water, gedroogd op Na₂SO₄ en vervolgens drooggedampt onder verminderde druk. De verkregen stof werd opgelost in 10 ml kokende isopropylalcohol. Aan deze hete oplossing

7904723

werd toegevoegd een kokende oplossing van 0,40 g maleïnezuur in 10 ml isopropylalkohol. Het mengsel werd gekoeld tot 0°C en na 16 uren staan bij deze temperatuur, werden de kristallen afgezogen en gewassen met isopropylalkohol. Het op deze wijze ver-

5 kregen 6-chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline maleaat smolt bij 165-166°C onder gasontwikkeling.

VOORBEELD XI

5-Fluor-2-(1-piperaziny1)-6-trifluormethyl-chinoline dihydrochloride

10 5-Fluor-6-trifluormethylchinoline (smeltpunt 62-63°C) werd op analoge wijze als is beschreven in voorbeeld VIa) omgezet in 2-chloor-5-fluor-6-trifluormethylchinoline. Deze verbinding smolt tussen 101 en 102°C. Van het aldus verkregen 2-chloor-5-fluor-6-trifluormethylchinoline werd 0,35 g opgelost in 2 ml xyleen.

15 Aan deze oplossing werd 0,4 g watervrij piperazine toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 10 minuten onder roeren op 100°C verwarmd, waarna het mengsel onder verminderde druk werd drooggedampt. Het residu werd opgelost in 10 ml 1N zoutzuur, waarna een kleine hoeveelheid onoplosbare stof afgefiltreerd werd. Het

20 filtraat werd alkalisch gemaakt door toevoegen van 10 ml 2N natronloog. De verkregen suspensie werd geëxtraheerd met dichloormethaan. Het extract werd gewassen met water, gedroogd op magnesiumsulfaat en drooggedampt. Het residu werd opgelost in 10 ml absolute ethanol. Hieraan werd toegevoegd 2 ml 2N ethanolisch

25 zoutzuur. Na 2 uur staan bij 0°C werden de kristallen afgezogen, gewassen met absolute ethanol en onder verminderde druk gedroogd bij 50°C. Het verkregen 5-fluor-2-(1-piperaziny1)-6-trifluormethyl-chinoline dihydrochloride smolt bij 255-257°C onder ontleding.

VOORBEELD XII

Tablet:

50 mg 6-chloor-2-(1-piperaziny1)-chinolinemaleaat
335 mg lactose
60 mg aardappelzetmeel
25 mg talk
5 mg magnesiumstearaat
5 mg gelatine

VOORBEELD XIII

Zetpil:

50 mg 5,6-dichloor-2-(1-piperaziny1)chinolinemaleaat
1500 mg suppositoriamassa.

7904723

VOORBEELD XIV

Injectievloeistof:

25 g 6-trifluormethyl-2-(1-piperaziny1)-chinoline hydrochloride
1,80 g methyl p-hydroxybenzoaat
0,20 g propyl p-hydroxybenzoaat
9,0 g natriumchloride
26 g glycerine
1 g benzylalkohol
water tot 1000 g.

CONCLUSIES:

1. Verbindingen met formule 3 van het formuleblad en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren, in welke formule R_1 een waterstof-of halogeenatoom en R_2 een halogeenatoom, nitro-, trifluormethyl-, of cyaangroep voorstellen.
2. 6-Trifluormethyl-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
3. 6-Nitro-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
4. 6-Chloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
5. 6-Broom-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
6. 5,6-Dichloor-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
7. 6-Cyaan-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
8. 5-Fluor-6-trifluormethyl-2-(1-piperaziny1)-chinoline en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren.
9. Farmaceutische preparaten, gekenmerkt door dat ze als werkzame stof tenminste één verbinding met formule 3 van het formuleblad, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, of een zout daarvan met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur bevatten.
10. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten, met het kenmerk, dat men een verbinding van conclusie 1 in een voor toediening geschikte vorm brengt.

7904723

11. Werkwijze ter bereiding van farmacologisch werkzame gesubstitueerde 2-(1-piperaziny1)-chinolinederivaten, met het kenmerk, dat men een verbinding met de algemene formule 3 van het formuleblad, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, en zouten daarvan met farmaceutisch aanvaardbare zuren op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze bereidt.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 4, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben en X een vertrekken-de groep is, omzet met piperazine.

13. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 5, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben en R' een alkoxycarbonyl-, acyl- of aldehyderest is door reactie met zuur of base de groep R' omzet in waterstof.

14. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 5, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben en R' de benzylgroep is, hydreert in aanwezigheid van een geschikte katalysator.

15. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 6, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben

a) mengt met piperazine en fosforpentoxyde of polyfosforzuur en het mengsel verwarmt op 200-300°C; of

b) toevoegt aan het reactieproduct van piperazine en een geschikte fosforverbinding; of

c) laat reageren met een fosforamide van piperazine.

16. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 3, waarin R_1 een halogeenatoom of R_2 een halogeenatoom of cyaangroep voorstelt, bereidt door een verbinding met formule 9 om te zetten in het diazoniumzout en dit met behulp van de Sandmeyerreactie laat reageren tot de verbinding met formule 3.

17. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 10, waarin R_1 de in conclusie 1 genoemde betekenis heeft en R_2 een halogeenatoom of trifluormethylgroep is en tenminste één der symbolen de rest $C=O$, en de overige de rest CH_2 voorstellen, reduceert tot de overeenkomstig gesubstitueerde verbinding met formule 3.

7904723

18. Werkwijze voor het behandelen van patiënten, met het kenmerk, dat men een effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 3, waarin R_1 en R_2 de in conclusie 1 genoemde betekenis hebben, of een zout daarvan met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur, toedient.

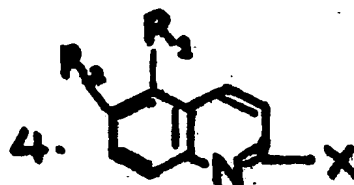
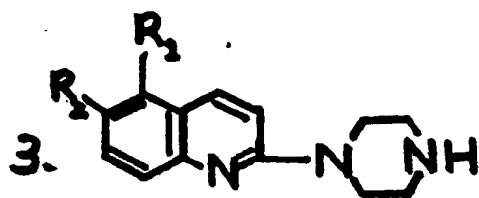
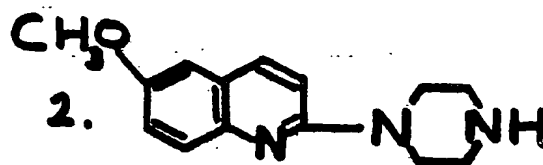
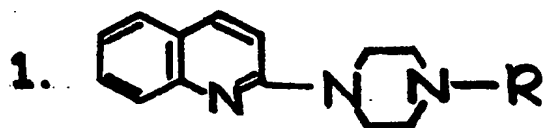
5

7904723

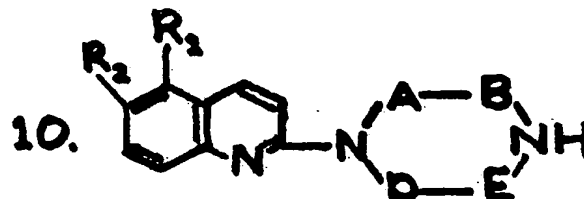
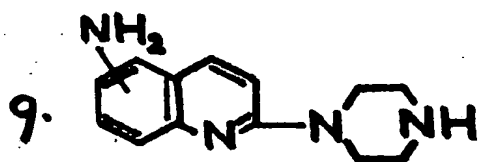
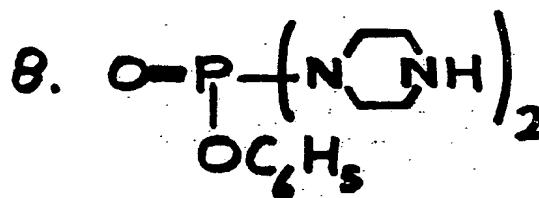
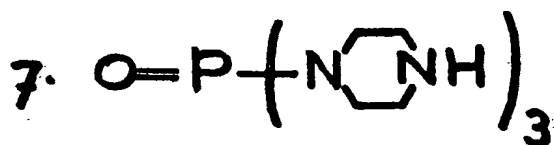
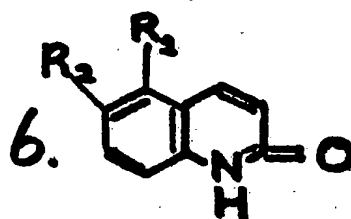
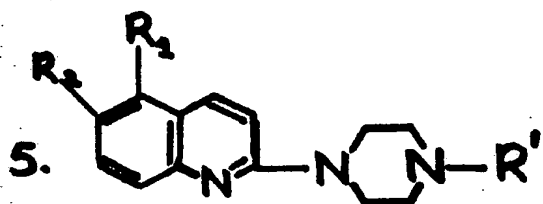
SAMENVATTING:

Gevonden werd dat de verbindingen met de formule 3 van het formuleblad en de zouten daarvan een sterke antidepressieve werking bezitten welke berust op een selectieve serotonine potentiëring.

7904723



B. v. d. I. E.
18 JUNI 1979



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.